

B-2

**Substituted quinolines, process for their preparation, and their use in medicaments**

**Patent number:** DE3905908  
**Publication date:** 1990-09-06  
**Inventor:** PHILIPPS THOMAS DIPL CHEM DR (DE);  
ANGERBAUER ROLF DIPL CHEM DR (DE); FEY  
PETER DIPL CHEM DR (DE); HUEBSCH WALTER  
DIPL CHEM DR (DE); BISCHOFF HILMAR DIPL BIOL  
DR (DE); PETZINNA DIETER DIPL CHEM DR (DE);  
SCHMIDT DELF DIPL CHEM DR (DE)  
**Applicant:** BAYER AG (DE)  
**Classification:**  
**- international:** A61K31/365; A61K31/47; A61K31/55; C07D215/14;  
C07D405/06  
**- european:** C07D215/14; C07D405/06  
**Application number:** DE19893905908 19890225  
**Priority number(s):** DE19893905908 19890225

Report a data error here

**Abstract of DE3905908**

Substituted quinolines can be prepared by reduction of corresponding ketones, and if appropriate subsequent hydrolysis, cyclisation, hydrogenation and isomer separation. The substituted quinolines can be used as active compounds in medicaments.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3905908 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 39 05 908.1  
㉑ Anmeldetag: 25. 2. 89  
㉒ Offenlegungstag: 6. 9. 90

㉓ Int. Cl. 5:  
**C07D 215/14**

C 07 D 405/06  
A 61 K 31/55  
A 61 K 31/365  
A 61 K 31/47  
// C07D 405/06,  
215:14,309:30,  
521/00,C07C 223/28

**DE 3905908 A1**

㉔ Anmelder:  
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

㉕ Erfinder:  
Philipps, Thomas, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln, DE;  
Angerbauer, Rolf, Dipl.-Chem. Dr.; Fey, Peter,  
Dipl.-Chem. Dr.; Hübsch, Walter, Dipl.-Chem. Dr.;  
Bischoff, Hilmar, Dipl.-Biol. Dr., 5600 Wuppertal, DE;  
Petzinna, Dieter, Dipl.-Chem. Dr., 4000 Düsseldorf,  
DE; Schmidt, Delf, Dipl.-Chem. Dr., 5600 Wuppertal,  
DE

㉖ **Substituierte Chinoline, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln**

Substituierte Chinoline können durch Reduktion von entsprechenden Ketonen, und gegebenenfalls nachfolgender Verseifung, Cyclisierung, Hydrierung und Isomerentrennung hergestellt werden. Die substituierten Chinoline können als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendet werden.

**DE 3905908 A1**

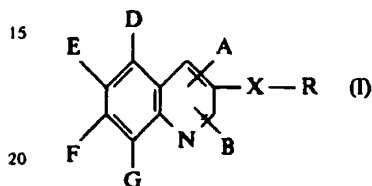
## Beschreibung

Die Erfindung betrifft substituierte Chinoline, Zwischenverbindungen zu ihrer Herstellung, ihre Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Es ist bekannt, daß aus Pilzkulturen isolierte Lactonderivate Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Co-enzym A Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) sind [Mevinolin, EP-A 22 478; US 42 31 938]. Darüber hinaus sind auch bestimmte Naphthalin- bzw. Indolderivate Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase [EP-A 1 01 17 278; EP-A 1 1 14 027].

Außerdem werden durch US 47 61 419 6-[[substituierte)-Chinoliny]ethyl]- und -ethenyl]tetrahydro-4-hydroxypyran-2-one als Inhibitoren der Cholesterolsynthese weitgehend umfaßt.

Es wurden jetzt substituierte Chinoline, die sich durch sehr gute biologische Wirkdaten im Vergleich zu Mevinolin [EP-A 22 478; US 42 31 938] auszeichnen, der allgemeinen Formel (I),



in welcher

A — für einen 3- bis 7gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und der gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

— für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden substituiert ist durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Cyano oder Benzoyloxy oder,

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Nitro, Halogen oder Cyano substituiert ist,

B — für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano oder Phenyl substituiert ist, oder

— für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

D — für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

E — für Wasserstoff, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

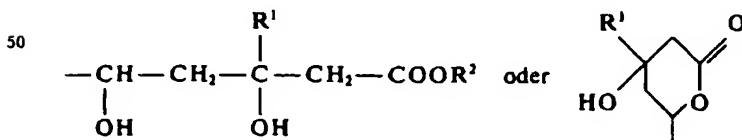
F — für Wasserstoff, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht und

G — für Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht wobei

G nicht Wasserstoff bedeuten darf, wenn E für Halogen steht

X — für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}=\text{CH}-$  steht, und

R — für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R<sup>1</sup> — Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und

R<sup>2</sup> — Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Phenyl substituiert sein kann, oder

— Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein Kation bedeutet, und deren Salze gefunden.

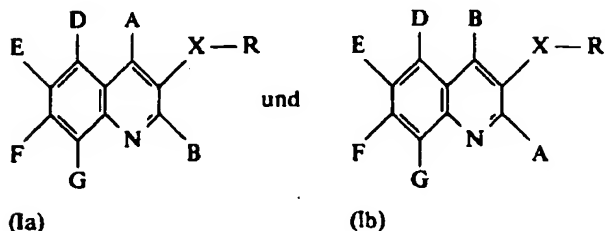
Bildet R<sup>2</sup> mit der Carboxygruppe einen Esterrest, so ist hiermit bevorzugt ein physiologisch verträglicher Esterrest gemeint, der in vivo leicht zu einer freien Carboxylgruppe und einem entsprechenden physiologisch verträglichen Alkohol hydrolysiert wird. Hierzu gehören beispielsweise Alkylester (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>) und Aralkylester (C<sub>7</sub> bis C<sub>10</sub>), bevorzugt (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkylester sowie Benzylester. Darüber hinaus seien die folgenden Esterreste genannt: Methylester, Ethylester, Propylester, Benzylester.

Steht R<sup>2</sup> für ein Kation, so ist bevorzugt ein physiologisch verträgliches Metall- oder Ammoniumkation gemeint. Bevorzugt sind hierbei Alkali- bzw. Erdalkalikationen wie beispielsweise Natrium-, Kalium-, Magne-

sium- oder Calciumkationen, sowie Aluminium- oder Ammoniumkationen, sowie nichttoxische substituierte Ammoniumkationen aus Aminen wie (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Dialkylamine, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Trialkylamine, Prokain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, N-Benzyl-β-phenylethylamin, N-Methylmorpholin oder N-Ethylmorpholin, 1-Ephenamin, Dihydroabiethylamin, N,N'-Bis-dihydroabiethylethylendiamin, N-Niederalkylpiperidin und andere Amine, die zur Bildung von Salzen verwendet werden können.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen substituierten Chinoline eine überlegene inhibitorische Wirkung auf die HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A Reduktase).

Im Rahmen der allgemeinen Formel (I) sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) und (Ib)



in welcher

A, B, D, E, F, G, X und R die oben angegebene Bedeutung haben, bevorzugt.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) und (Ib)

in welcher

A – für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden substituiert ist durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor oder Brom oder

– für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

B – für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

– für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, oder

– für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

D – für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl steht,

E – für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl steht,

F – für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom steht und

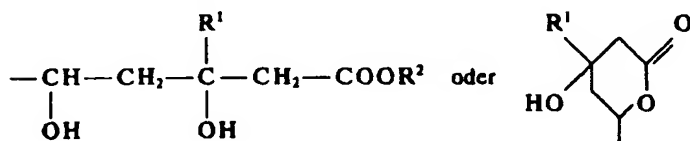
G – für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy oder Ethoxy steht

wobei

G nicht Wasserstoff bedeuten darf, wenn E für Chlor steht,

X – für eine Gruppe der Formel –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>– oder –CH=CH– steht und

R – für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R<sup>1</sup> – Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet und

R<sup>2</sup> – Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, oder

– Phenyl oder ein Kation bedeutet,

und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (Ib),

in welchen

A – für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist oder

– für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl steht,

B – für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Isopropyl steht, oder

– für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist,

D – für Wasserstoff oder Methyl steht,

E – für Wasserstoff, Chlor oder Methyl steht,

F – für Wasserstoff oder Chlor steht und

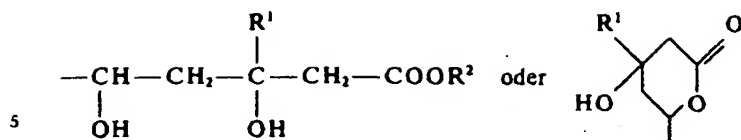
G – für Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Methoxy steht,

wobei

G nicht Wasserstoff bedeuten darf, wenn E für Chlor steht,

X – für eine Gruppe –CH=CH– steht und

R – für eine Gruppe der Formel



steht, worin

$\text{R}^1$  — Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl bedeutet und

10  $\text{R}^2$  — Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl oder Benzyl bedeutet, oder — ein Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- oder Ammoniumion bedeutet und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind:

Methyl-erythro-(E)-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-8-methyl-chinolin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat,

15 Methyl-erythro-(E)-[2-(4-fluorphenyl)-4-(2-propyl)-chinolin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat,

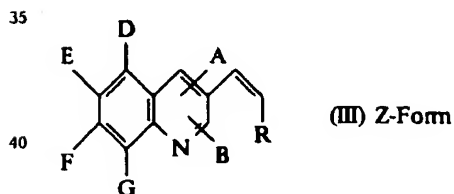
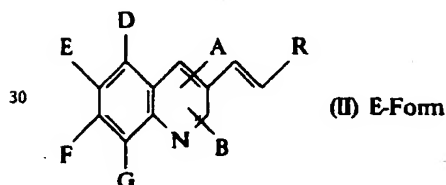
Methyl-erythro-(E)-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-6,8-dimethyl-chinolin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat.

Die erfindungsgemäßen substituierten Chinoline der allgemeinen Formel (I) haben mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome und können daher in verschiedenen stereochemischen Formen existieren. Sowohl die einzelnen Isomeren als auch deren Mischungen sind Gegenstand der Erfindung.

20 Je nach der Bedeutung der Gruppe X bzw. des Restes R ergeben sich unterschiedliche Stereoisomere, die im folgenden näher erläutert werden sollten:

a) Steht die Gruppe —X— für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , so können die erfindungsgemäßen Verbindungen in zwei stereoisomeren Formen existieren, die an der Doppelbindung E-konfiguriert (II) oder Z-konfiguriert (III) sein können:

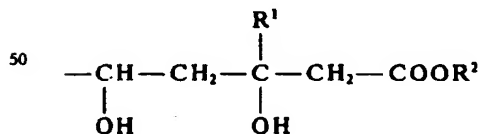
25



(A, B, D, E, F, G und R haben die oben angegebene Bedeutung).

45 Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die E-konfiguriert sind (II).

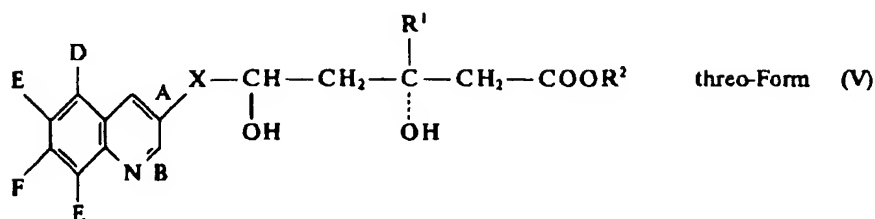
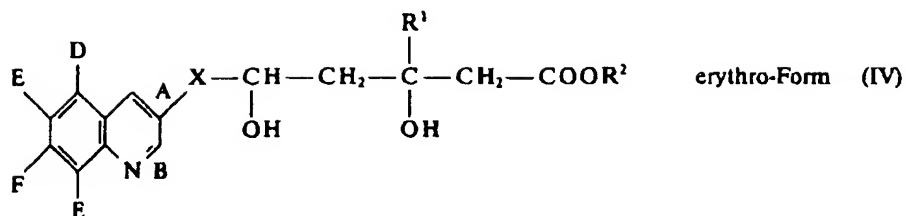
b) Steht der Rest —R— für eine Gruppe der Formel



55 so besitzen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, nämlich die beiden Kohlenstoffatome, an denen die Hydroxygruppen gebunden sind. Je nach der relativen Stellung dieser Hydroxygruppen zueinander, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der erythro-Konfiguration (IV) oder in der threo-Konfiguration (V) vorliegen.

60

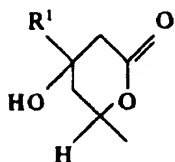
65



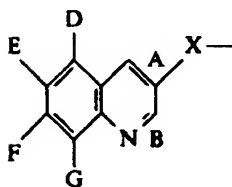
Sowohl von den Verbindungen in erythro- als auch in threo-Konfiguration existieren wiederum jeweils zwei Enantiomere, nämlich 3R,5S-Isomeres bzw. 3S,5R-Isomeres (erythro-Form) sowie 3R,5R-Isomeres und 3S,5S-Isomeres (threo-Form).

Bevorzugt sind hierbei die erythro-konfigurierten Isomeren, besonders bevorzugt das 3R,5S-Isomere sowie das 3R,5S-3S,5R-Racemat.

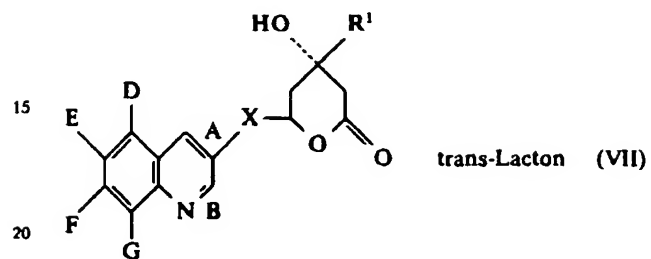
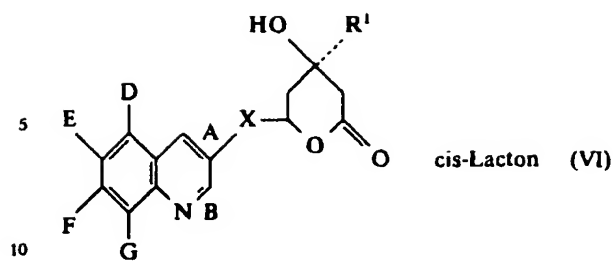
c) Steht der Rest —R— für eine Gruppe der Formel



so besitzen die substituierten Chinoline mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, nämlich das Kohlenstoffatom, an dem die Hydroxygruppe gebunden ist, und das Kohlenstoffatom, an welchem der Rest der Formel



gebunden ist. Je nach der Stellung der Hydroxygruppe zur freien Valenz am Lactonring können die substituierten Chinoline als cis-Lactone (VI) oder als trans-Lactone (VII) vorliegen.



25 Sowohl vom cis-Lacton aus als auch vom trans-Lacton existieren wiederum jeweils zwei Isomere, nämlich das 4R,6R-Isomere bzw. das 4S,6S-Isomere (cis-Lacton), sowie das 4R,6S-Isomere bzw. 4S,6R-Isomere (trans-Lacton). Bevorzugte Isomere sind die trans-Lactone. Besonders bevorzugt ist hierbei das 4R-6S-Isomere (trans) sowie das 4R,6S-4S,6R-Racemat.

Beispielsweise seien die folgenden isomeren Formen der substituierten Chinoline genannt:

30

35

40

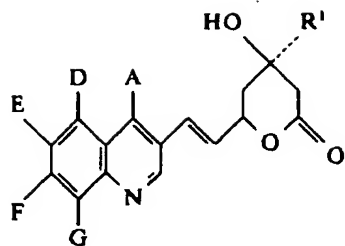
45

50

55

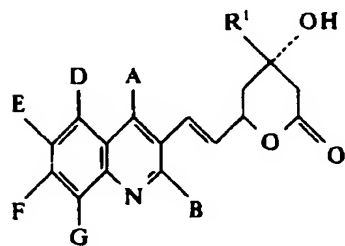
60

65



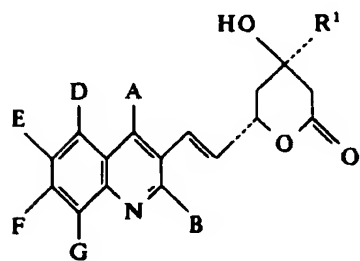
5

10



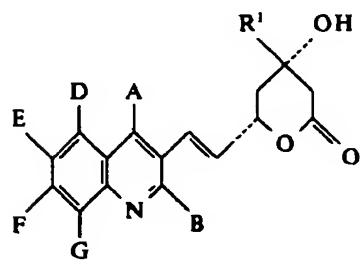
15

20



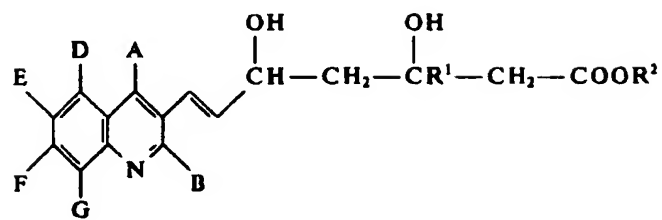
25

30



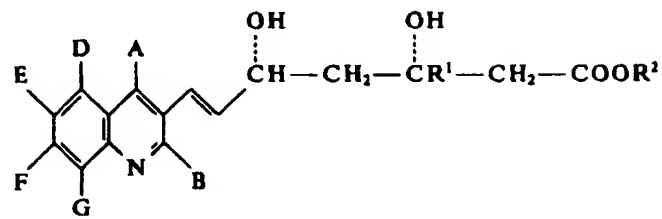
35

40



45

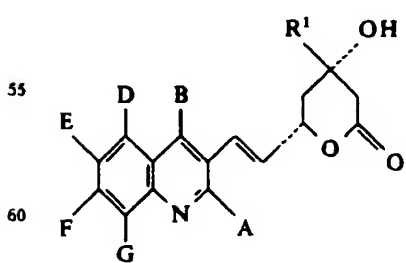
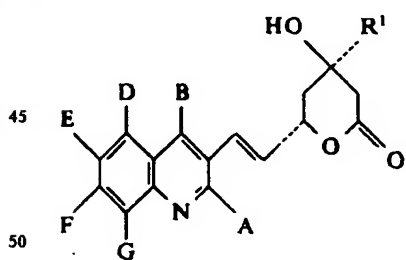
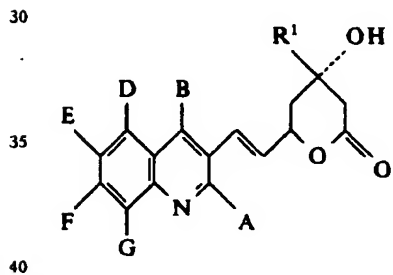
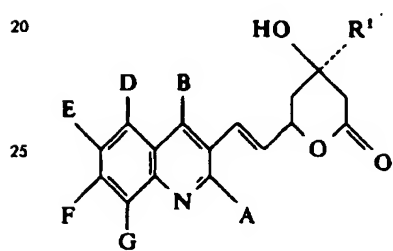
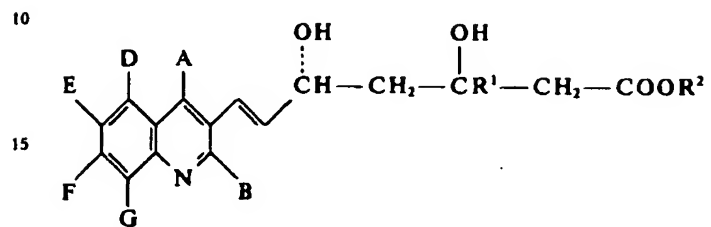
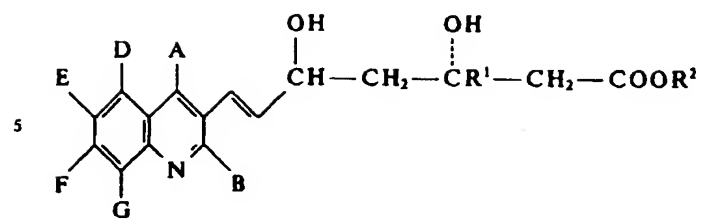
50



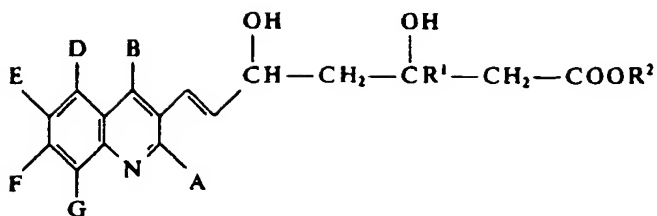
55

60

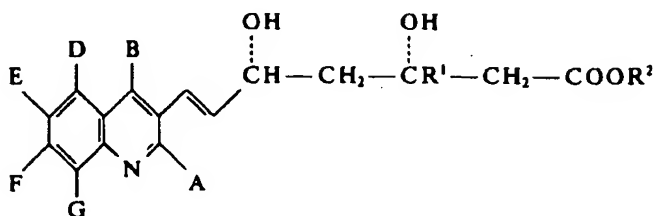
65



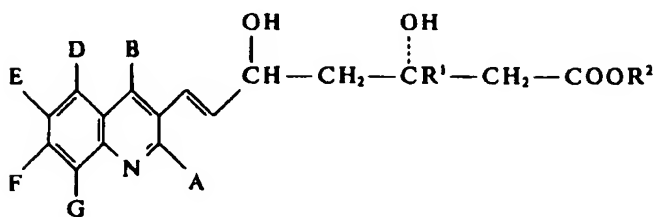
65



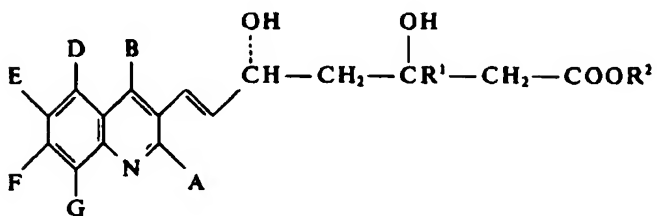
5



10



15



20

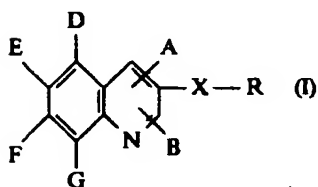
25

30

35

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der substituierten Chinoline der allgemeinen Formel (I)

40

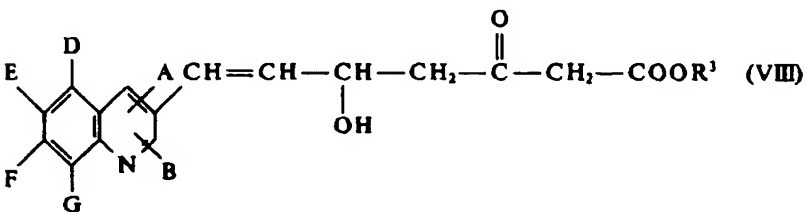


45

in welcher  
A, B, D, E, F, G, X und R die oben angegebene Bedeutung haben,  
gefunden,  
das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Ketone der allgemeinen Formel (VIII)

50

55



60

in welcher  
A, B, D, E, F und G die oben angegebene Bedeutung haben, und  
R<sup>3</sup> - für Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

65

reduziert,

im Fall der Herstellung der Säuren die Ester verseift,

im Fall der Herstellung der Lactone die Carbonsäuren cyclisiert,

im Fall der Herstellung der Salze entweder die Ester oder die Lactone verseift,

- 5 im Fall der Herstellung der Ethenverbindungen ( $X = -CH_2-CH_2-$ ) die Ethenverbindungen ( $X = -CH=CH-$ ) nach üblichen Methoden hydriert,  
und gegebenenfalls Isomeren trennt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Formelschema erläutert werden:

10

15

20

25

30

35

40

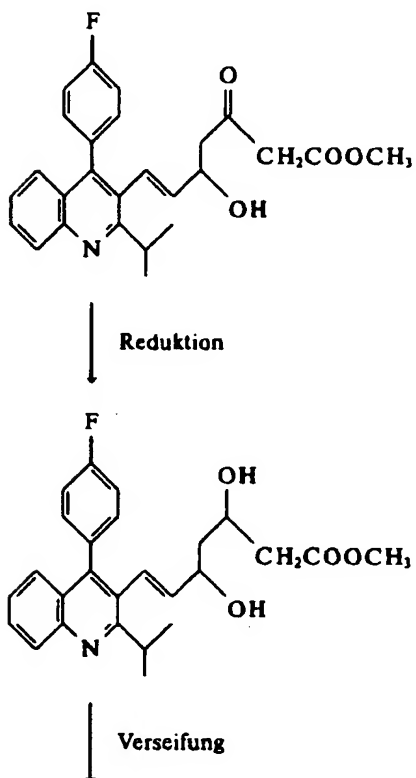
45

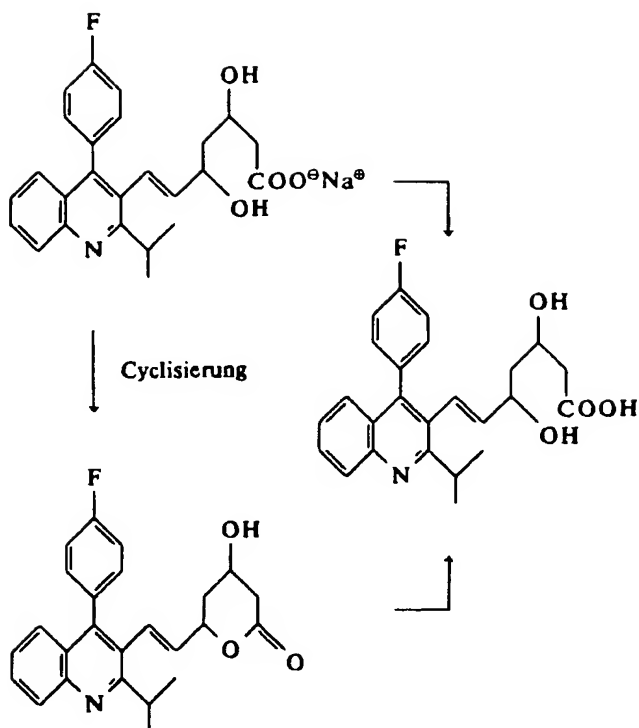
50

55

60

65





Die Reduktion kann mit den üblichen Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkyl-hydrido-borate, Natrium-trialkyl-hydrido-boraten, Natrium-cyano-trihydrido-borant oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Natriumborhydrid, in Anwesenheit von Triethylboran durchgeführt.

Als Lösemittel eignen sich hierbei die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie beispielsweise Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, oder Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Benzol, Toluol oder Xylol. Ebenso ist es möglich Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Besonders bevorzugt wird die Reduktion der Ketongruppe zur Hydroxygruppe unter Bedingungen durchgeführt, bei denen die übrigen funktionellen Gruppen wie beispielsweise die Alkoxycarbonylgruppe nicht verändert werden. Hierzu besonders geeignet ist die Verwendung von Natriumborhydrid als Reduktionsmittel, in Anwesenheit von Triethylboran in inerten Lösemitteln wie vorzugsweise Ethern.

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-80^{\circ}\text{C}$  bis  $+30^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$ .

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

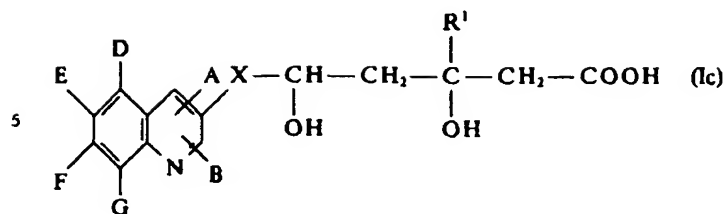
Im allgemeinen wird das Reduktionsmittel in einer Menge von 1 bis 2 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol der Ketoverbindung, eingesetzt.

Unter den oben angegebenen Reaktionsbedingungen wird im allgemeinen die Carbonylgruppe zur Hydroxygruppe reduziert, ohne daß Reduktion an der Doppelbindung zur Einfachbindung erfolgt.

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welchen X für eine Ethylengruppierung steht, kann die Reduktion der Ketone (III) unter solchen Bedingungen durchgeführt werden, unter denen sowohl die Carbonylgruppe als auch die Doppelbindung reduziert wird.

Darüber hinaus ist es auch möglich, die Reduktion der Carbonylgruppe und die Reduktion der Doppelbindung in zwei getrennten Schritten durchzuführen.

Die Carbonsäuren im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (Ic)



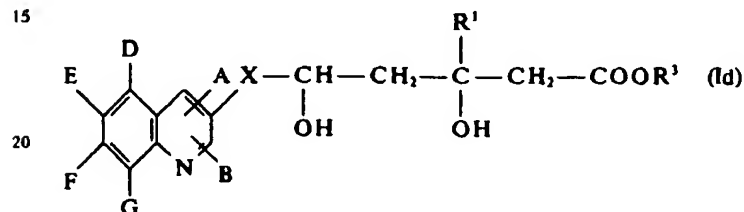
10

in welcher

A, B, D, E, F, G und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben.

Die Carbonsäureester im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (Id)

15



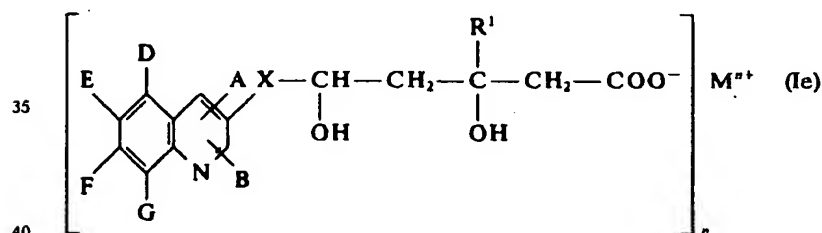
25

in welcher

A, B, D, E, F, G und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, undR<sup>3</sup> — für Alkyl steht.

Die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (Ie)

30

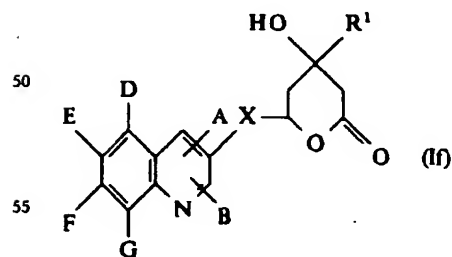


in welcher

A, B, D, E, F, G und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, undM<sup>n+</sup> für ein Kation steht, wobei n die Wertigkeit angibt.

45

Die Lactone im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (If)



60

in welcher

A, B, D, E, F, G und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben.

65

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Carbonsäuren der allgemeinen Formel (Ic) werden im allgemeinen die Carbonsäureester der allgemeinen Formel (Id) oder die Lactone der allgemeinen Formel (If) nach üblichen Methoden verseift. Die Verseifung erfolgt im allgemeinen indem man die Ester oder die Lactone in inerten Lösemitteln mit üblichen Basen behandelt, wobei im allgemeinen zunächst die Salze der allgemeinen Formel (Ie) entstehen, die anschließend in einem zweiten Schritt durch Behandeln mit Säure in die freien Säuren der allgemeinen Formel (Ic) überführt werden können.

Als Basen eignen sich für die Verseifung die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhy-

dioxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkali-alkoholate wie Natriummethanolat, Natriummethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kaliumtertbutanolat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich für die Verseifung Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Die Verseifung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von +20°C bis +80°C, durchgeführt.

Im allgemeinen wird die Verseifung bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z. B. von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Verseifung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol des Esters bzw. des Lactons, eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanden.

Bei der Durchführung der Reaktion entstehen im ersten Schritt die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen (Ie) als Zwischenprodukte, die isoliert werden können. Die erfindungsgemäßen Säuren (Ic) erhält man durch Behandeln der Salze (Ie) mit üblichen anorganischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt Mineralsäuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Es hat sich bei der Herstellung der Carbonsäuren (Ic) hierbei als vorteilhaft erwiesen, die basische Reaktionsmischung der Verseifung in einem zweiten Schritt ohne Isolierung der Salze anzusäuern. Die Säuren können dann in üblicher Weise isoliert werden.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Lactone der Formel (If) werden im allgemeinen die erfindungsgemäßen Carbonsäuren (Ic) nach üblichen Methoden cyclisiert, beispielsweise durch Erhitzen der entsprechenden Säure in inerten organischen Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Molsieb.

Als Lösemittel eignen sich hierbei Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Erdölfractionen, oder Tetralin oder Diglyme oder Triglyme. Bevorzugt werden Benzol, Toluol oder Xylol eingesetzt. Ebenso ist es möglich Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt verwendet man Kohlenwasserstoffe, insbesondere Toluol, in Anwesenheit von Molsieb.

Die Cyclisierung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -40°C bis +200°C, bevorzugt von -25°C bis +50°C, durchgeführt.

Die Cyclisierung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt, es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

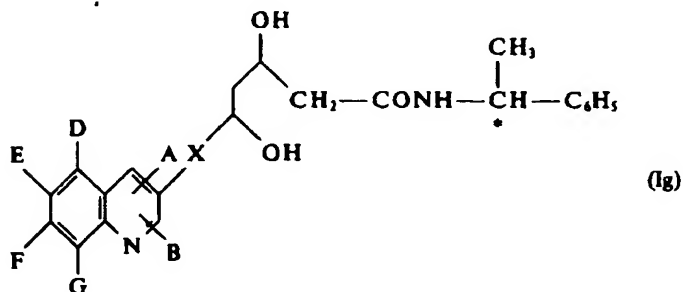
Darüber hinaus wird die Cyclisierung auch in inerten organischen Lösemitteln, mit Hilfe von cyclisierenden bzw. wasserabspaltenden Agentien durchgeführt. Als wasserabspaltende Agentien werden hierbei bevorzugt Carbodiimide verwendet. Als Carbodiimide werden bevorzugt N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid-Paratoluolsulfonat, N-Cyclohexyl-N'-[2-(N''-methylmorpholinium)ethyl]carbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich hierbei die üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Erdölfractionen. Besonders bevorzugt werden Chlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, oder Erdölfractionen. Besonders bevorzugt werden Chlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff eingesetzt.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +80°C, bevorzugt von +10°C bis +50°C, durchgeführt.

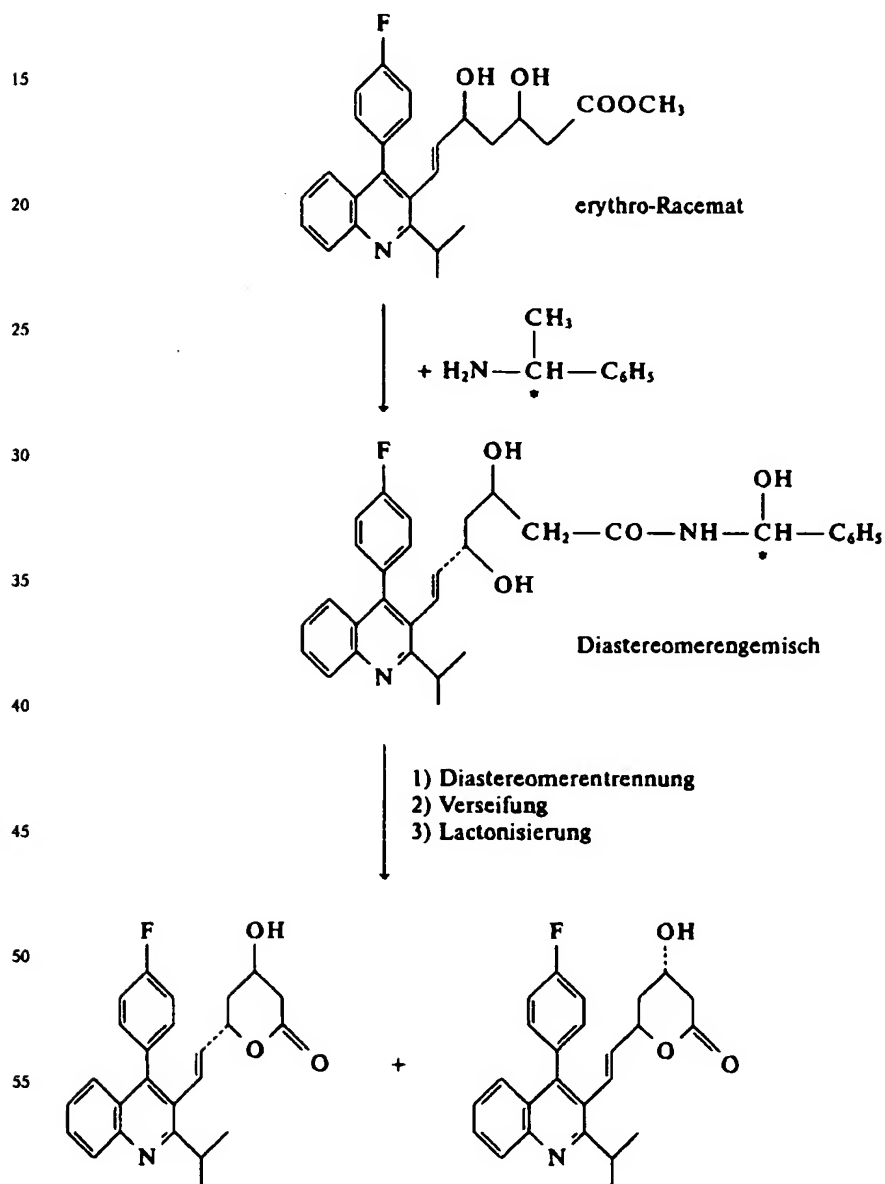
Bei der Durchführung der Cyclisierung hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Cyclisierungsmethode mit Hilfe von Carbodiimiden als dehydratisierenden Agentien einzusetzen.

Die Trennung der Isomeren in die stereoisomere einheitlichen Bestandteile erfolgt im allgemeinen nach üblichen Methoden, wie sie beispielsweise von E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962, beschrieben wird. Bevorzugt wird hierbei die Trennung der Isomeren auf der Stufe der racemischen Ester. Besonders bevorzugt wird hierbei die racemische Mischung der trans-Lactone (VII) durch Behandeln entweder mit D-(+)- oder L-(-)- $\alpha$ -Methylbenzylamin nach üblichen Methoden in die diastereomeren Dihydroxyamide (Ig)



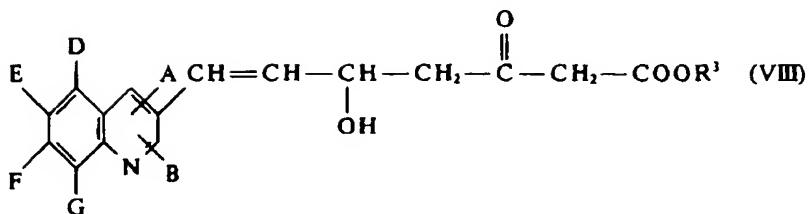
überführt, die anschließend wie üblich durch Chromatographie oder Kristallisation in die einzelnen Diastereomeren getrennt werden können. Anschließend Hydrolyse der reinen diastereomeren Amide nach üblichen Methoden, beispielsweise durch Behandeln der diastereomeren Amide mit anorganischen Basen wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in Wasser und/oder organischen Lösemitteln wie Alkoholen, z. B. Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, ergeben die entsprechenden enantiomerenreinen Dihydroxysäuren (Ic), die wie oben beschrieben durch Cyclisierung in die enantiomerenreinen Lactone überführt werden können. Im allgemeinen gilt für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in enantiomerenreiner Form, daß die Konfiguration der Endprodukte nach der oben beschriebenen Methode abhängig ist von der Konfiguration der Ausgangsstoffe.

Die Isomerentrennung soll im folgenden Schema beispielhaft erläutert werden:

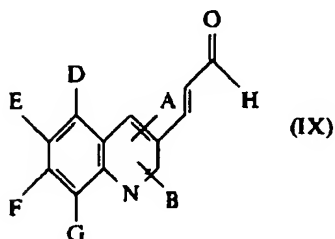


Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Ketone (VIII) sind neu.

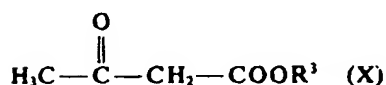
Es wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Ketone der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher  
A, B, D, E, F, G und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Aldehyde der allgemeinen Formel (IX)

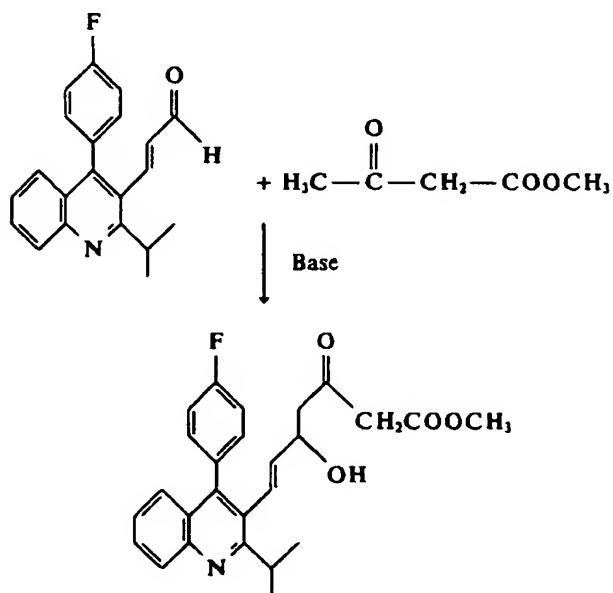


in welcher  
A, B, D, E, F und G die oben angegebene Bedeutung haben,  
in inerten Lösemitteln mit Acetessigester der allgemeinen Formel (X)



in welcher  
 $R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,  
in Anwesenheit von Basen umgesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann beispielsweise durch folgendes Formelschema erläutert werden:



Als Basen kommen hierbei die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise N-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethyldisilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Ebenso ist es möglich,

Gemische der genannten Basen einzusetzen. Besonders bevorzugt werden N-Butyllithium oder Natriumhydrid oder deren Gemisch eingesetzt.

Eventuell sind Zusätze von Metallhalogeniden wie z. B. Magnesiumchlorid, Zinkchlorid oder Zinkbromid vorteilhaft. Besonders bevorzugt ist der Zusatz von Zinkhalogeniden.

Als Lösemittel eignen sich hierbei die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethoxyethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Cyclohexan, Hexan oder Erdölfractionen. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt werden Ether wie Diethylether oder Tetrahydrofuran verwendet.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-80^{\circ}\text{C}$  bis  $+50^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur, durchgeführt.

Das Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt, es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen, z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar.

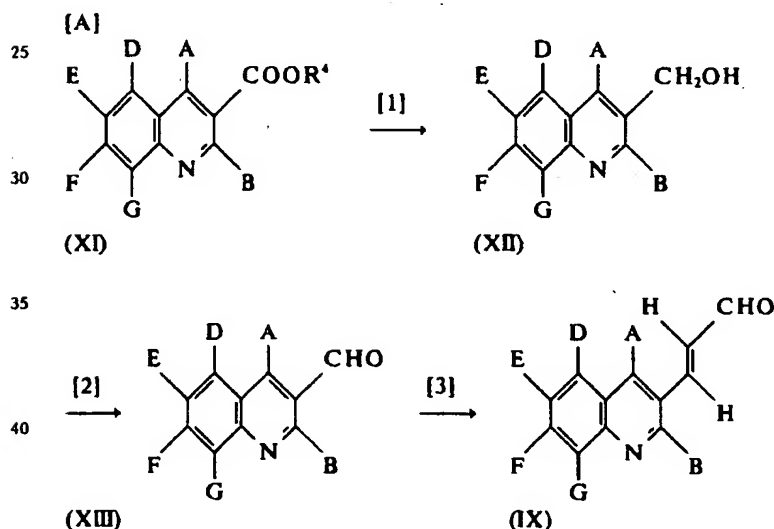
Bei der Durchführung des Verfahrens wird der Acetessigester im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 2, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol des Aldehyds eingesetzt.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Acetessigester der Formel (X) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [Beilstein's Handbuch der organischen Chemie III, 632; 438].

Als Acetessigester für das erfindungsgemäße Verfahren seien beispielsweise genannt:

Acetessigsäuremethylester, Acetessigsäureethylester, Acetessigsäurepropylester, Acetessigsäureisopropylester.

Die Herstellung der als Ausgangsstoffe eingesetzten Aldehyde der allgemeinen Formel (IX) soll im folgenden beispielhaft für die Chinoline des Typs (Ia) erläutert werden.

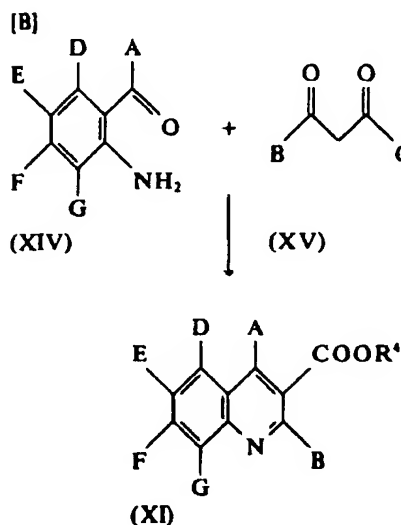


Hierbei werden gemäß Schema A Chinoline der Formel (XI), in welchen  $\text{R}^4$  für einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, im ersten Schritt [1] in inerten Lösemitteln wie Ethern, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise Tetrahydrofuran, mit Metallhydriden als Reduktionsmittel, beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Natriumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat, in Temperaturbereichen von  $-70^{\circ}\text{C}$  bis  $+100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $-70^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur, bzw. von Raumtemperatur bis  $+70^{\circ}\text{C}$  je nach verwendetem Reduktionsmittel zu den Hydroxymethylverbindungen (XII) reduziert. Vorzugsweise wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran in einem Temperaturbereich von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur durchgeführt. Die Hydroxymethylverbindungen (XII) werden im zweiten Schritt [2] nach üblichen Methoden zu den Aldehyden (XIII) oxidiert. Die Oxidation kann beispielsweise mit Pyridiniumchlorochromat, gegebenenfalls in Anwesenheit von Aluminiumoxid, in inerten Lösemitteln wie Chlorkohlenwasserstoffen, vorzugsweise Methylenchlorid, in einem Temperaturbereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $+60^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt bei Raumtemperatur, durchgeführt werden, oder aber mit Trifluoressigsäure/Dimethylsulfoxid nach den üblichen Methoden der Swern Oxidation durchgeführt werden. Die Aldehyde (XIII) werden im dritten Schritt [3] mit Diethyl-2-(cyclohexylamino)-vinylphosphonat in Anwesenheit von Natriumhydrid in inerten Lösemitteln wie Ethern, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise in Tetrahydrofuran, in einem Temperaturbereich von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $+40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $-5^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur, zu den Aldehyden (IX) umgesetzt.

Die hierbei als Ausgangsstoffe eingesetzten Chinoline der allgemeinen Formel (XI) können im allgemeinen gemäß Schema B durch Umsetzung von ortho-Aminoketonen der allgemeinen Formel (XIV) mit Ketoestern der allgemeinen Formel (XV), in welcher A, D, E, F, G und  $\text{R}^4$  die oben angegebene Bedeutung haben, nach an sich bekannter Methode dargestellt werden [C. C. Cheng, S. S. Yan, Org. React. (N. Y.) 28, 37–201 (1982); E. A. Fehnel, J. Heterocycl. Chem. 4, 565–570 (1967); E. A. Fehnel, J. Org. Chem. 31; 3852–3854 und 2899–902 (1966)]. Die Umsetzung der ortho-Aminoketone (XIV) mit den Ketoestern (XV) zu den Chinolinen (XI) erfolgt

beispielsweise in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, vorzugsweise in Ethanol oder Eisessig in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis +150°C, vorzugsweise bei +80 bis +100°C in Anwesenheit von starken Mineralsäuren, vorzugsweise Schwefelsäure, als Katalysator.

Die hierbei als Ausgangsstoffe eingesetzten ortho-Aminoketone (XIV) und die Ketoester (XV) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden. [D. A. Walsh, *Synthesis* 677—688 (1980); D. H. Grayson, M. R. S. Tuite, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 2137—2142 (1986); M. Jackman et al., *J. Am. Chem. Soc.* 70, 2885 (1948)].



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können in Arzneimitteln eingesetzt werden. Insbesondere sind sie Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A (HMG-CoA) Reduktase und infolgedessen Inhibitoren der Cholesterolsynthese. Sie können deshalb zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie, Lipoproteinämie oder Atherosklerose eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewirken außerdem eine Senkung des Cholesteringehaltes im Blut.

Im Vergleich zu den bekannten Beispielen aus US 47 61 419 zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine deutlich stärkere pharmakologische Wirksamkeit in dem folgenden Test:

Die Enzymaktivitätsbestimmung wurde modifiziert nach G. C. Ness et al., *Archives of Biochemistry and Biophysics* 197, 493—499 (1979) durchgeführt. Männliche Ricoratten (Körpergewicht 300—400 g) wurden 11 Tage mit Altrominpulverfutter, dem 40 g Colestyramin/kg Futter zugesetzt war, behandelt. Nach Dekapitation wurde den Tieren die Leber entnommen und auf Eis gegeben. Die Lebern wurden zerkleinert und im Potter-Elvehjem-Homogenisator 3mal in 3 Volumen 0,1 m Saccharose, 0,05 m KCl, 0,04 m  $K_2H_2P_4$  Phosphat, 0,03 m Ethylendiamintetraessigsäure, 0,002 m Dithiothreitol (SPE)-Puffer pH 7,2, homogenisiert. Anschließend wurde 15 Minuten bei 15 000\* g zentrifugiert und das Sediment verworfen. Der Überstand wurde 75 Minuten bei 100 000 g sedimentiert. Das Pellet wird in 1/4 Volumen SPE-Puffer aufgenommen, nochmals homogenisiert und anschließend erneut 60 Minuten bei 100 000 g zentrifugiert. Das Pellet wird mit der 5fachen Menge ihres Volumens SPE-Puffer aufgenommen, homogenisiert und bei -78°C eingefroren und gelagert (= Enzymlösung).

Zur Testung wurden die Testverbindungen (oder Mevinolin als Referenzsubstanz) in Dimethylformamid unter Zugabe von 5 Vol.-% 1 n NaOH gelöst und mit 10 µl in verschiedenen Konzentrationen in den Enzymtest eingesetzt. Der Test wurde nach 20 Minuten Vorinkubation der Verbindungen mit dem Enzym bei 37°C gestartet. Der Testansatz betrug 0,380 ml und enthielt 4 µMol Glucose-6-Phosphat, 1,1 mg Rinderserumalbumin, 2,1 µMol Dithiothreitol, 0,35 µMol NADP, 1 Einheit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase, 35 µMol  $K_2H_2P_4$ -Phosphat pH 7,2, 20 µl Enzympräparation und 56 nMol 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzym A (Glutaryl-3-<sup>14</sup>C) 100 000 dpm.

Nach Inkubation von 60 Minuten bei 37°C wurde der Ansatz zentrifugiert und 600 µl des Überstandes auf eine 0,7 × 4 cm mit einem 5-Chlorid 100—200 mesh (Anionenaustauscher) gefüllte Säule aufgetragen. Es wurde mit 2 ml dest. Wasser nachgewaschen und Durchlauf plus Waschwasser mit 3 ml Aquasol versetzt und im LKB-Scintillationszähler gehäuft. IC<sub>50</sub>-Werte wurden durch Auftrag der prozentualen Hemmung gegen die Konzentration der Verbindung im Test durch Interpolation bestimmt. Zur Bestimmung der relativen inhibitorischen Potenz wurde der IC<sub>50</sub>-Wert der Referenzsubstanz Mevinolin als 1 gesetzt und mit dem simultan bestimmten IC<sub>50</sub>-Wert der Testverbindung verglichen.

## Relative in-vitro-Aktivitäten

Beispiel-Nr.	relative Aktivität (Mevinolin = 1)
13	53
22	10
23	8

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 98 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 90 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt:

Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z. B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z. B. Erdnuß-Sesamöl), Alkohole (z. B. Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z. B. natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z. B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z. B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z. B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z. B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, parenteral, perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

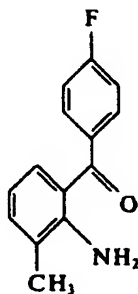
Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

## Herstellungsbeispiele

## Beispiel 1

## 2-Amino-4'-fluor-3-methyl-benzophenon



Zu einer Suspension von 42 g (0,24 mol) 2,8-Dimethyl-benz[d][1,3]oxazin-4-on [Hayashi et al., Bl. chem. Soc. Japan 11, 184, 195 (1936)] in 960 ml einer Mischung aus Toluol/Diethylether (3 : 1) tropft man unter Stickstoff bei 0°C eine Lösung von 0,216 mol 4-Fluorphenylmagnesiumbromid (aus 37,8 g (0,216 mol) 4-Bromfluorbenzol und 5,3 g (0,216 mol) Magnesium) in 200 ml Diethylether zu. Nach vollständiger Zugabe läßt man auf Raumtemperatur kommen und rührt 2 h bei dieser Temperatur. Unter Eiskühlung tropft man 300 ml 10%ige Salzsäure zu. Die organische Phase wird abgetrennt und eingeengt. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 320 ml Ethanol und 120 ml halbkonzentrierter Salzsäure 24 h zum Rückfluß erhitzt. Durch Zugabe von konzentrierter Natronlauge stellt man die Lösung auf pH 14. Nach Extraktion mit Methylenechlorid und Einengen wird das Rohprodukt an 250 g Kieselgel (70–230 mesh) mit Cyclohexan/Aceton (20 : 1) chromatographiert.

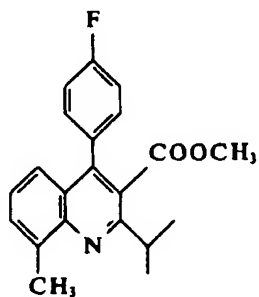
Ausbeute: 13,1 g (24% der Theorie).

R<sub>f</sub> = 0,15.

Fp. = 73–74°C.

#### Beispiel 2

#### 4-(4-Fluorphenyl)-8-methyl-2-(2-propyl)-chinolin-3-carbonsäuremethylester



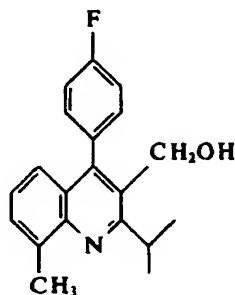
12,6 g (0,055 mol) 2-Amino-4'-fluor-3-methyl-benzophenon (Beispiel 1) und 15,8 g (0,11 mol) Isobutyrylessigsäuremethylester werden in einer Mischung aus 45 ml Essigsäure und 2,5 ml konzentrierter Schwefelsäure auf 80°C erhitzt. Nach 6 h gibt man nochmals 15,8 g (0,11 mol) Isobutyrylessigsäuremethylester zu. Nach insgesamt 24 h bei 80°C gießt man auf eine Mischung aus 100 ml konzentrierter, wäßriger Ammoniaklösung und 200 g Eis. Nach Extraktion mit Methylenechlorid, Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen wird der Rückstand mit Cyclohexan/Aceton (20 : 1) an 500 g Kieselgel (70–230 mesh) chromatographiert. Anschließend wird aus Acetonitril/Wasser (10 : 1) umkristallisiert.

Ausbeute: 13,0 g (70% der Theorie).

Fp. = 70–71°C.

#### Beispiel 3

#### 4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-8-methyl-2-(2-propyl)-chinolin



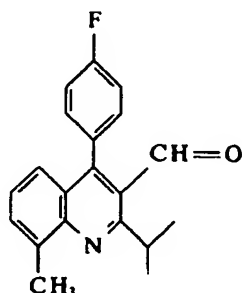
Zu einer Lösung von 12,7 g (37,8 mmol) 4-(4-Fluorphenyl)-8-methyl-2-(2-propyl)-chinolin-3-carbonsäuremethylester (Beispiel 2) in 130 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropft man unter Stickstoff 75,6 ml (113,4 mmol, 150%) einer 1,5molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zu. Anschließend erhitzt man 2 h zum Rückfluß. Nach Abkühlung tropft man 15 ml Wasser zu, saugt vom ausgefallenen Aluminiumhydroxid ab, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Das Rohprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 11,0 g (94% der Theorie).

Fp. = 93–94°C.

## Beispiel 4

## 4-(4-Fluorphenyl)-8-methyl-2-(2-propyl)-chinolin-3-carbaldehyd

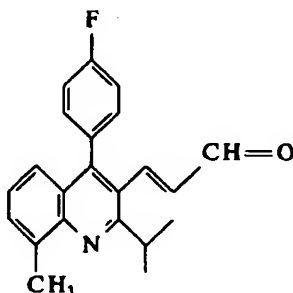


Zu einer Suspension von 14,9 g (69 mmol) Pyridiniumchlorochromat und 75 g neutralem Aluminiumoxid in 130 ml Methylenchlorid gibt man eine Lösung von 10,7 g (34,5 mmol) 4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-8-methyl-2-(2-propyl)-chinolin (Beispiel 3) in 50 ml Methylenchlorid und rührt 2 h bei Raumtemperatur. Der rohe Ansatz wird mit Methylenchlorid über Kieselgel filtriert. Nach Einengen wird aus Petrolether umkristallisiert. Ausbeute: 7,7 g (72% der Theorie).

Fp. = 104–105°C.

## Beispiel 5

## (E)-3-[4-(4-Fluorphenyl)-8-methyl-2-(2-propyl)-chinolin-3-yl]-prop-2-enal



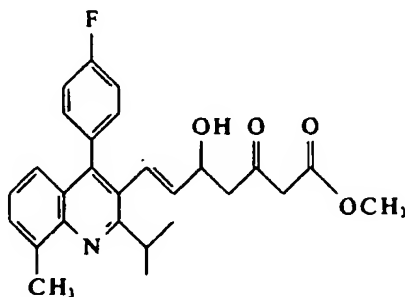
Unter Stickstoff tropft man bei –5°C zu einer Suspension von 0,4 g (13,5 mmol) 80%igem Natriumhydrid in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran 3,65 g (14 mmol) Diethyl-2-(cyclohexylamino)-vinylphosphonat [W. Magata, T. Wakabayashi, Y. Hayase, Org. Synthesis 53, 44–48 (1973)] in 30 ml Tetrahydrofuran und rührt 30 min bei dieser Temperatur. Anschließend tropft man 3,1 g (10 mmol) 4-(4-Fluorphenyl)-8-methyl-2-(2-propyl)-chinolin-3-carbaldehyd (Beispiel 4) in 20 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 30 min bei dieser Temperatur, dann 15 h bei Raumtemperatur. Der rohe Ansatz wird auf 100 ml Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Nach Einengen der organischen Phase wird der Rückstand in 100 ml Toluol gelöst und zusammen mit einer Lösung von 2 g Oxalsäurehydrat in 50 ml Wasser 30 min zum Rückfluß erhitzt. Die Toluolphase wird abgetrennt und nach Trocknen über Natriumsulfat eingeeengt. Das Rohprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 2,3 g (70% der Theorie).

Fp. = 130–131°C.

## Beispiel 6

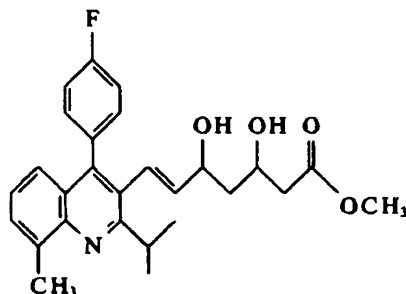
Methyl-(E)-7-[4-(4-fluorphenyl)-8-methyl-2-(2-propyl)-chinolin-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat



Unter Stickstoff tropft man zu einer Suspension von 350 mg (11,7 mmol) 80%igem Natriumhydrid in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur 1,2 g (10,3 mmol) Acetessigsäuremethylester in 10 ml Tetrahydrofuran. Nach 15 min kühlt man auf 0°C und tropft 4,9 ml (12,2 mmol) einer 2,5molaren Lösung n-Butyllithium in Hexan zu. Nach 15 min werden bei derselben Temperatur 2,3 g (6,9 mmol) (E)-3-[4-(4-Fluorphenyl)-8-methyl-2-(2-propyl)-chinolin-3-yl]-prop-2-enal (Beispiel 5) in 30 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 15 min tropft man 1,3 g Eisessig in 20 ml Wasser zu. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen und nach Abtrennung der organischen Phase zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Ausbeute: 3,0 g gelbes Öl.

## Beispiel 7

Methyl-erythro-(E)-3,5-dihydroxy-7-[4-(4-fluorphenyl)-8-methyl-2-(2-propyl)-chinolin-3-yl]-hept-6-enoat



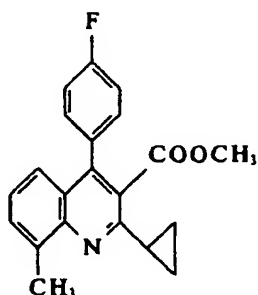
Unter Stickstoff tropft man zu einer Lösung von 3,0 g (6,9 mmol) Methyl-(E)-7-[4-(4-fluorphenyl)-8-methyl-2-(2-propyl)-chinolin-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat (Beispiel 6) in 35 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran 8,3 ml (8,3 mmol) einer 1molaren Lösung von Triethylboran in Hexan bei Raumtemperatur zu, leitet während 5 min Luft durch die Lösung und kühlt dann auf -80°C ab. Man gibt 315 mg (8,3 mmol) Natriumborhydrid zu und tropft langsam 4,6 ml Methanol zu, rührt 15 min bei -75°C und 15 min bei -30°C. Anschließend tropft man eine Lösung von 22,4 ml 30%igem Wasserstoffperoxid in 45 ml Wasser zu. Im Verlauf der Zugabe läßt man die Temperatur auf Raumtemperatur steigen. Nach Phasentrennung extrahiert man mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen chromatographiert man mit Cyclohexan/Aceton (2:1) an 250 g Kieselgel (70-230 mesh). Das Rohprodukt wird aus Diethylether/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 996 mg (32% der Theorie, bezogen auf Beispiel 5).

Fp. = 92-94°C.

## Beispiel 8

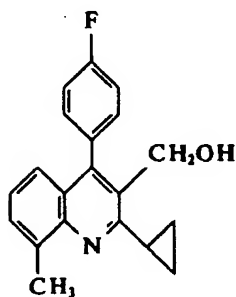
2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-8-methyl-chinolin-3-carbonsäuremethylester



Analog Beispiel 2 erhält man aus 13,7 g (0,06 mol) 2-Amino-4'-fluor-3-methyl-benzophenon (Beispiel 1) und 34 g (0,24 mol) 3-Cyclopropyl-3-oxo-propionsäure-methylester [W. F. Berkowitz, A. A. Ozorio, J. Org. Chem. 36, 3787—3792 (1971)] die Titelverbindung.  
Ausbeute: 6,0 g (30% der Theorie).  
Fp. = 88—89°C.

## Beispiel 9

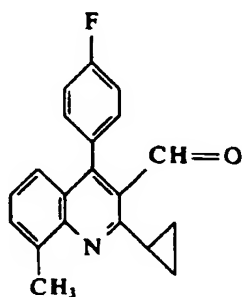
2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-8-methyl-chinolin



Analog Beispiel 3 erhält man aus 6 g (17,9 mmol) 2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-8-methyl-chinolin-3-carbonsäuremethylester (Beispiel 8) die Titelverbindung.  
Ausbeute: 4,9 g (89% der Theorie).  
Fp. = 108—109°C.

## Beispiel 10

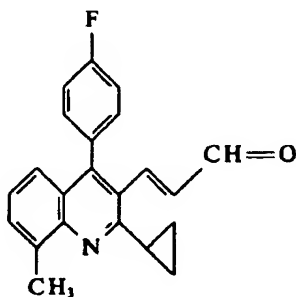
2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-8-methyl-chinolin-3-carbaldehyd



Analog Beispiel 4 erhält man aus 4,5 g (14,6 mmol) 2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-8-methyl-chinolin (Beispiel 9) die Titelverbindung.  
 Ausbeute: 3,5 g (80% der Theorie).  
 Fp. = 73–75°C.

## Beispiel 11

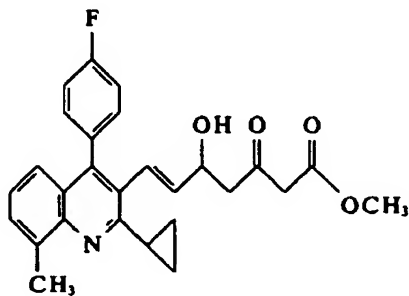
(E)-3-[2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-8-methyl-chinolin-3-yl]-prop-2-enal



Analog Beispiel 5 erhält man aus 3,4 g (11 mmol) 2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-8-methyl-chinolin-3-carbaldehyd (Beispiel 10) die Titelverbindung.  
 Ausbeute: 2,5 g (69% der Theorie).  
 Fp. = 146–147°C.

## Beispiel 12

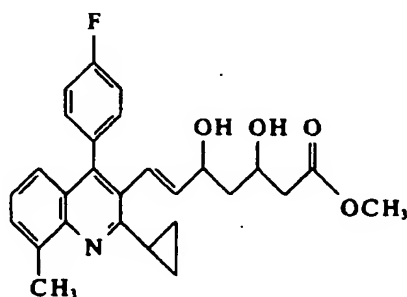
Methyl-(E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-8-methyl-chinolin-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat



Analog Beispiel 6 erhält man aus 2,4 g (7,25 mmol) (E)-3-[2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-8-methyl-chinolin-3-yl]-prop-2-enal (Beispiel 11) die Titelverbindung.  
 Ausbeute: 3,2 g gelbes Öl.

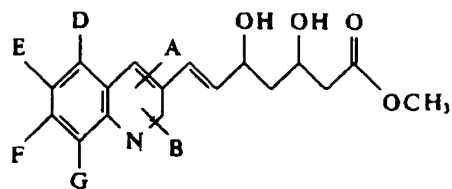
## Beispiel 13

Methyl-erythro-(E)-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-8-methyl-chinolin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



20 Analog Beispiel 7 erhält man aus 3,2 g (6,9 mmol) Methyl-(E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-8-methyl-chinolin-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat (Beispiel 12) die Titelverbindung.  
Ausbeute: 825 mg (27% der Theorie, bezogen auf Beispiel 11).  
Fp. = 78–80°C.

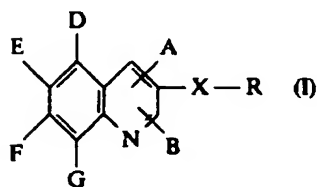
25 In Analogie zu den Vorschriften für die Beispiele 7 und 13 wurden die in der Tabelle aufgeführten Beispiele 14 bis 25 hergestellt.



Bsp.-Nr.	A	B	D	E	F	G
14			H	H	H	H
15			H	H	H	H
16			H	H	H	H
17			H	H	H	H
18			H	H	H	H
19			H	H	Cl	H
20			H	Cl	H	Cl
21			H	Cl	H	CH <sub>3</sub>
22			H	H	H	H
23			H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
24			CH <sub>3</sub>	Cl	H	OCH <sub>3</sub>
25			CH <sub>3</sub>	Cl	H	OCH <sub>3</sub>

## Patentansprüche

## 1. Substituierte Chinoline der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A — für einen 3- bis 7gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und der gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu

8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

— für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden substituiert ist durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Cyano oder Benzyloxy oder,

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Nitro, Halogen oder Cyano substituiert ist,

B — für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano oder Phenyl substituiert ist, oder

— für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

D — für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

E — für Wasserstoff, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

F — für Wasserstoff, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht und

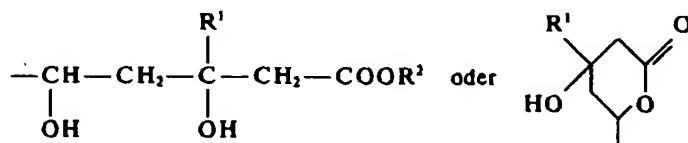
G — für Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht

wobei

G nicht Wasserstoff bedeuten darf, wenn E für Halogen steht,

X — für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}=\text{CH}-$  steht, und

R — für eine Gruppe der Formel



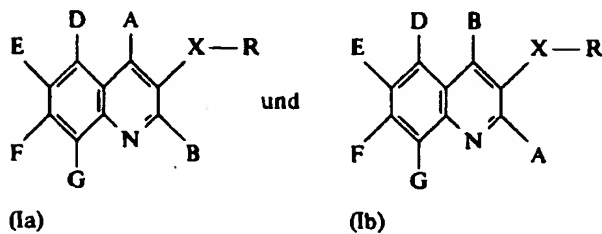
steht, worin

R<sup>1</sup> — Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und

R<sup>2</sup> — Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Phenyl substituiert sein kann, oder

— Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein Kation bedeutet, und deren Salze.

## 2. Substituierte Chinoline nach Anspruch 1 der Formeln (Ia) und (Ib)



worin

A — für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden substituiert ist durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor oder Brom oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

B — für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, oder

— für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

D — für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl steht,

E — für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl steht,

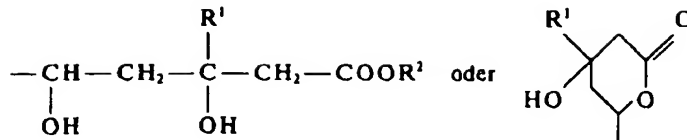
F — für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom steht und

G — für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy oder Ethoxy steht, wobei

G nicht Wasserstoff bedeuten darf, wenn E für Chlor steht,

X — für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}=\text{CH}-$  steht und

R — für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R<sup>1</sup> — Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet und

R<sup>2</sup> — Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, oder

— Phenyl oder ein Kation bedeutet, .

und deren Salze.

3. Substituierte Chinoline nach Anspruch 1 und 2, worin

A — für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist, oder

— für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl steht,

B — für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Isopropyl steht, oder

— für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist,

D — für Wasserstoff oder Methyl steht,

E — für Wasserstoff, Chlor oder Methyl steht,

F — für Wasserstoff oder Chlor steht und

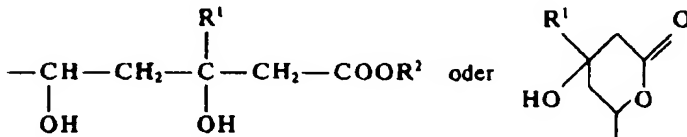
G — für Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Methoxy steht,

wobei

G nicht Wasserstoff bedeuten darf, wenn E für Chlor steht,

X — für eine Gruppe —CH=CH— steht und

R — für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R<sup>1</sup> — Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl bedeutet und

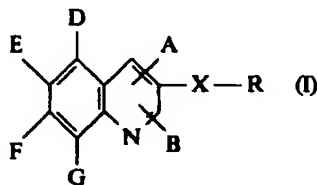
R<sup>2</sup> — Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl oder Benzyl bedeutet, oder

— ein Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- oder Ammoniumion bedeutet

und deren Salze.

4. Substituierte Chinoline nach Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten.

5. Verfahren zur Herstellung von substituierten Chinolinen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A — für einen 3- bis 7gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und der gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

— für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden substituiert ist durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Cyano oder Benzyloxy oder

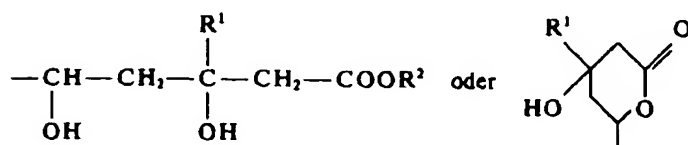
— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Nitro, Halogen oder Cyano substituiert ist,

B — für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder

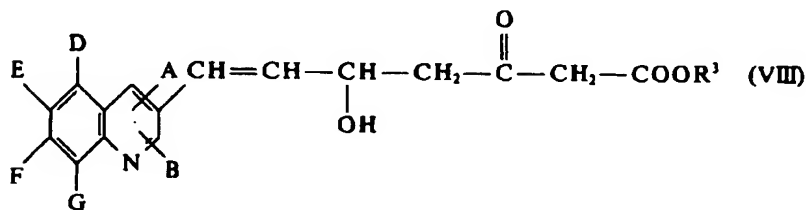
— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano oder Phenyl substituiert ist, oder

— für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

D — für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,  
 E — für Wasserstoff, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,  
 F — für Wasserstoff, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht und  
 G — für Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,  
 wobei  
 G nicht Wasserstoff bedeuten darf, wenn E für Halogen steht,  
 X — für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}=\text{CH}-$  steht, und  
 R — für eine Gruppe der Formel



steht, worin  
 R<sup>1</sup> — Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und  
 R<sup>2</sup> — Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Phenyl substituiert sein kann, oder  
 — Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein Kation bedeutet,  
 und deren Salze,  
 dadurch gekennzeichnet, daß man Ketone der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher  
 A, B, D, E, F und G die oben angegebene Bedeutung haben, und  
 R<sup>3</sup> — für Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,  
 reduziert,  
 im Fall der Herstellung der Säuren die Ester verseift,  
 im Fall der Herstellung der Lactone die Carbonsäuren cyclisiert,  
 im Fall der Herstellung der Salze entweder die Ester oder die Lactone verseift,  
 im Fall der Herstellung der Ethenverbindungen (X =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) die Ethenverbindungen (X =  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) nach üblichen Methoden hydriert,  
 und gegebenenfalls Isomeren trennt.  
 6. Arzneimittel, enthaltend mindestens ein substituiertes Chinolin nach Anspruch 1.  
 7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß substituierte Chinoline nach Anspruch 1 gegebenenfalls mit Hilfe von üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform bringt.  
 8. Verwendung von substituierten Chinolinen nach Anspruch 1 zur Bekämpfung von Krankheiten.  
 9. Verwendung von substituierten Chinolinen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.  
 10. Verwendung von substituierten Chinolinen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie, Lipoproteinämie oder Atherosklerose.

**This Page Blank (uspto)**